FACULTÉ DE MÉDECINE DE STRASBOURG

Année 1933 N° 52

Thèse présentée pour le Doctorat en Médecine

par

Herman LEIBOVICI

né à Sulitza (Roumanie) le 3 octobre 1906

Contribution à l'étude de la cholestérine dans les maladies à diathèse „arthritique" l'Intradermo-réaction à la cholestérine

Président de Thèse: M. FONTÈS

Professeur à la Faculté de Médecine de Strasbourg

Editions Argentoratum
Strasbourg
1933

FACULTÉ DE MÉDECINE DE STRASBOURG

Année 1933 N° 52

Thèse présentée pour le Doctorat en Médecine

par

Herman LEIBOVICI

né à Sulitza (Roumanie) le 3 octobre 1906

Contribution à l'étude de la cholestérine dans les maladies à diathèse „arthritique" l'Intradermo-réaction à la cholestérine

Président de Thèse: M. FONTÈS

Professeur à la Faculté de Médecine de Strasbourg

Editions Argentoratum
Strasbourg
1933

FACULTE DE MEDECINE DE STRASBOURG

Doyen	MM.	MERKLEN ✲ ⚜ I.
Assesseur		NICLOUX ✲ ⚜ I.

Professeurs

Embryologie	MM.	ANCEL ✲ ⚜ I.
Anatomie		FORSTER ✲ ⚜ I.
Histologie		BOUIN O. ✲ ⚜ I.
Physiologie		SCHAEFFER ⚜ I.
Physique biologique		VLES ✲ ⚜ I.
Chimie biologique		NICLOUX ✲ ⚜ I.
Anatomie pathologique		MASSON ✲ ⚜ I.
Pharmacologie, Médecine expérimentale		SCHWARTZ ⚜ I.
Hygiène, Bactériologie		BORREL C. ✲ ⚜ I.
Médecine légale		CHAVIGNY C. ✲ ⚜ I
Clinique médicale		MERKLEN ✲ ⚜ I.
		AMBARD ✲ ⚜ I.
Clinique chirurgicale		SORREL ✲ ⚜ I.
		STOLZ ✲ ⚜ I.
Clinique ophtalmologique		WEILL ⚜ I.
Clinique dermatologique		PAUTRIER O. ✲ ⚜ I
Clinique psychiatrique		PFERSDORFF ✲ ⚜ I
Clinique neurologique		BARRE ✲ ⚜ I.
Clinique gynécologique et accouchements		REEB ⚜ I.
Clinique infantile		ROHMER ✲ ⚜ I.
Clinique oto-rhino-laryngologique		CANUYT ✲ ⚜ I.
Hydrologie thérapeutique et Climatologie		X . . . .

Professeurs sans chaire:

MM.	ARON Max ⚜ I.	GERY ⚜ I.
	BELLOCQ ⚜ I.	MM. FONTES ⚜ A.

Chargés de cours et Agrégés:

MM.	BENOIT ⚜ A.	KREIS ⚜ A.
	GELMA ⚜ I.	LARROUSSE ⚜ A.
	GUNSETT ✲ ⚜ A.	REISS
	HANNS ✲ ⚜ A.	SIMON ✲ ⚜ A.
	HUMBERT ✲ ⚜ A.	SIMONIN ✲ ⚜ A
	KAYSER	VAUCHER ✲ ⚜ A.
	KELLER ⚜ I.	WEISS A.

Chargés d'un cours complémentaire:

MM. MEYER M. ⚜ A., ROEDERER

R. UNIV. BIBLIOTHEEK LEIDEN

Serment d'Hippocrate.

En présence des maîtres de cette école, de mes chers condisciples, je promets et je jure au nom de l'Être suprême d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine. Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail.

Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe.

Ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les moeurs ni à favoriser le crime.

Respectueux et reconnaissant envers mes maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis resté fidèle à mes promesses! Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque

A MON PERE

A MA MERE

humble témoignage de ma profonde reconnaissance.

A MES AMIS

surtout a ceux qui par une amitié dévouée et franche au cours de ces longues années d'études, m'ont rendu la vie plus agréable.

A mon Président de thèse

MONSIEUR LE PROFESSEUR FONTES

avec l'expression de toute notre gratitude pour l'honneur qu'il nous fait en acceptant la présidence de cette thèse.

A la mémoire de mon regretté Maître

LE PROFESSEUR LEON BLUM

Chevalier de la Légion d'Honneur

A MONSIEUR LE PROFESSEUR SCHWARTZ

en respectueux hommage.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR P. MERKLEN

Doyen de la Faculté de Médecine de Strasbourg

dont le brillant enseignement nous fut si précieux et si agréable.

A MES MAITRES

de la Faculté de Médecine de Strasbourg

A mes camarades

LES DOCTEURS FAUVE, HEUILLON ET ISRAEL

pour la bienveillance qu'ils m'ont témoignée au cours de mes expériences dans leurs services

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41552728_0024

INTRODUCTION.

Les manifestations arthritiques, sous leurs divers aspects et localisations ont, déjà depuis l'antiquité, préoccupé les médecins et les hommes de science.

Pourtant, l'étude de ces maladies diathésiques, si complexes dans leurs formes et dans leur mécanisme physio-pathologique laisse subsister encore beaucoup de points obscurs.

Il est vrai que certaines de ces maladies ont été bien individualisées et que la dénomination d'arthritisme ne paraît plus actuellement «en vogue».

Néanmoins, leurs caractères morbides et fluxionnaires d'un côté, familiaux et souvent héréditaires d'un autre et enfin leurs autres propriétés communes et non moins importantes nous poussent à classer ces maladies dans le même groupe des maladies dites «arthritiques».

Ainsi, nous pouvons voir, avec Charles BOUCHARD, dans l'arthritisme, un tempérament morbide pouvant donner naissance à des manifestations très nombreuses et d'aspects fort dissemblables, mais que l'observation clinique permet de classer en un même chapitre étiologique.

Ce que nous savons avec plus de précision, c'est que la cholestérine joue un rôle très important du moins dans un certain nombre de ces maladies et l'hypercholestérinémie qui est presque constante dans ces mêmes maladies en est déjà une preuve évidente parmi d'autres.

Certes, il y a parfois augmentation de la cholestérine du sérum aussi dans les états physiologiques comme dans la grossesse ou après une alimentation riche en graisses et cholestérine, ou bien dans certaines maladies à forte pyrexie, comme dans la fièvre typhoïde, dans la dyphtérie vers la fin etc. etc.

Mais ces états d'hypercholestérinémie que nous avons étudié avec plus de détails dans le IIIème chapitre de notre thèse — sont généralement passagers, et chose essentielle, la cholestérine n'a nullement la tendance à précipiter comme nous allons voir qu'elle la possède, dans des maladies à diathèse arthritique, par exemple dans la goutte, la lithiase, le rhumatisme chronique, ou autres.

C'est le professeur LOEPER qui, le premier, en 1920 définissait ces maladies comme «des maladies floculantes et précipitantes, résultant de l'instabilité des solutions humorales.

Cette tendance précipitante serait due à une rupture de l'équilibre colloïdal des humeurs et se traduit cliniquement par des dépôts de cholestérine dans la peau et dans les tissus, soit sous forme de concretions dures, périarticulaires, soit sous forme de tophus comme dans la goutte, soit sous forme de calculs comme dans la lithiase, etc..

En ce qui concerne l'intradermoréaction à la cholestérine, préconisée par LOEPER et LEMAIRE, et que nous avons essayée avec certaines petites modifications et avec des résultats très encourageants, elle présente une importance toute particulière; car elle nous permet justement de voir cette tendance précipitante de certains individus et de déceler ainsi un terrain arthritique d'un sujet en apparence bien portant, ou bien de pouvoir attribuer à la diathèse arthritique certaines manifestations dont la cause nous semblerait obscure.

Nous avons trouvé utile de compléter nos essais, par un travail d'ensemble sur la cholestérine, sur son rôle et son origine dans l'organisme, ainsi que sur ses variations et sur ses rapports avec les divers états physiologiques et pathologiques enfin et spécialement sur ses relations avec les maladies à diathèse arthritique.

Une telle étude sera complétée par l'exposé des résultats que nous avons obtenus en déterminant la réserve alcaline chez plusieurs de nos malades

Nous diviserons notre thèse en six chapitres intitulés comme suit:

Chapitre Ier : Court aperçu sur la constitution et sur les propriétés de la cholestérine.

Chapitre IIème : Origines et métabolisme de la cholestérine dans l'organisme.

Chapitre IIIème : Rôles biologiques et variations de la cholestérine dans certains états physiologiques et pathologiques ; l'hypercholestérinémie dans les maladies dites : arthritiques.

Chapitre IVème : Réactions colorées et méthodes courantes de dosage de la cholestérine du sérum et des tissus.

Chapitre Vème : Effets pathologiques attribuables à la cholestérine dans les maladies à diathèse arthritique ; la réserve alcaline des arthritiques.

Chapitre VIème : L'intradermoréaction à la cholestérine. Observations des malades.

Conclusions.

PREMIER CHAPITRE.

ÉTUDE SUR LA CONSTITUTION ET SUR LES PROPRIÉTÉS DE LA CHOLESTÉRINE.

La cholestérine appartient à l'ancien groupe des lipoïdes. C'est le corps le plus anciennement connu parmi les Stérines.

L'importance de la cholestérine et le rôle de premier ordre qu'elle joue dans l'organisme à l'état normal ou pathologique, d'autre part la découverte de la Vitamine D, facteur capital de l'ossification et qui a pour support matériel un dérivé de l'ergostérine obtenu par son irradiation ultra-violette, ont été les raisons qui ont poussé d'éminents organiciens et biologistes à l'étude approfondie des stérines. Bien que les formules (et constitution) chimiques de ces substances ne soient pas encore établies avec une absolue certitude, à l'heure actuelle, de très grands progrès ont été réalisés surtout les dernières années.

Aussi croyons-nous utile, avant d'aborder la partie expérimentale de notre travail, de donner une courte étude d'ensemble sur la cholestérine et les diverses méthodes courantes pour sa recherche (dosage) dans le sang et tissus — en mentionnant les idées modernes et les données récentes concernant la cholestérine.

Un tel exposé facilitera la bonne compréhension de nos essais à tout lecteur que ce modeste travail intéresserait.

Constitution et propriétés. — La cholestérine (ou cholestérol) se présente sous l'aspect de formations cristallines blanches, nacrées, onctueuses, molles au toucher, dont la formule brute est : C 27 H 45 OH. — Elle a été découverte en 1775 par CONRADI dans les calculs biliaires et étudiée ensuite par CHEVREUIL (1815). — C'est BOUDET, qui en 1833 démontre le premier l'existence normale de la cholestérine dans le sang.

Quoique sa composition et sa formule chimique ne soient pas encore complètement élucidées, on pourra admettre, notamment à la suite des travaux récents de Wieland, Windans et Rosenheim, que l'édifice central des stérines est constitué par un noyau polycyclique de Phénantrène auquel s'accolle un noyau à 5 atomes de carbone. — Pour la cholestérine, qui nous intéresse particulièrement ici, ce noyau central porte une double liaison et une fonction alcool secondaire.

Grâce à cette dernière se comprend aisément la possibilité d'estérification par un acide gras et l'existence parmi les lipides, de l'important groupe de cholestérides. — C'est aussi à l'existence de cette fonction alcool que doit être rapportée la combinaison de la cholestérine et de la digitonine, grâce à laquelle se réalise le dosage exact de la cholestérine par voie pondérale. — Enfin à ce noyau s'ajoute une chaîne latérale à 8 atomes de carbone.

La totalité des faits chimiques actuellement connus sur la constitution de la cholestérine est condensée dans la formule imaginée par A. WINDANS et publiée dernièrement (le 24 Février 1933). — Soit à l'état libre, soit sous forme éthérifiée par des acides gras (cholestérides), la cholestérine se trouve dans toutes les cellules de l'organisme et dans presque toutes les humeurs. — C'est un constituant normal du sang, et le sérum sanguin en renferme une quantité voisine de 1 gr 5 par litre.

On la rencontre également dans la bile (5—6% de son poids sec) où elle est dissoute notamment grâce à la présence des sels biliaires et des savons. — Elle est particulièrement abondante dans les capsules surrénales, le foie, les ovaires, la rate, la moelle et la substance cérébrale (12,2% de son poids sec). — Tous les tissus et organes en contiennent normalement une quantité déterminée. — On peut la rencontrer dans certains états pathologiques : dans le corps vitré, dans les ascites, kystes de l'ovaire, etc. ; elle forme la plus grande partie des calculs biliaires et on peut voir des calculs constitués presque uniquement de cholestérine ; les tophus goutteux, les xanthomes en contiennent de même en quantité appréciable et dans certaines maladies de la nutrition ou diathésiques on peut la voir acquérir la faculté de précipiter dans la peau

ou dans les tissus en formant des dépôts cholestériniques. — D'une manière semblable naîssent les calculs, les tophus, ou les xantomes. — Dans ces cas-là, il y a le plus souvent augmentation de la cholestérine dans le sang et dans la bile.

Ce sont surtout ces derniers faits qui présentent une importance particulière pour nos essais que nous développerons dans les prochains chapitres.

Parmi les principales *propriétés* de la cholestérine, rappelons qu'elle est insoluble dans l'eau, mais très soluble dans l'éther, le chloroforme, l'alcool, le sulfure de carbone ; un peu moins soluble dans les solutions aqueuses de savons et de sels biliaires et aussi dans les glycérides et la vaseline.

Conservée à l'air et à la lumière, après quelque temps, la cholestérine jaunit en s'oxydant ; il se fait un ou plusieurs dérivés désignés sous le nom d'oxycholestérines ; — elle se sublime sans se décomposer à 200°, à une plus haute température se détruit — l'acide azotique la transforme en acide cholestérique, l'acide sulfurique concentré la transforme en trois hydrocarbures isomères qu'on a appelé : cholestérilines.

Dans le sang et dans les tissus la cholestérine se trouve — comme nous l'avons déjà écrit — en partie à l'état libre, en partie à l'état de cholestérides (esters). — Une grande partie de ces esters de la cholestérine du sang est précipitée en même temps que les albumines sériques, sous l'influence du sulfate d'ammoniaque. — En outre, si l'on agite le sérum avec de l'éther, seule une partie de la cholestérine peut être extraite. — Ces faits plaident en faveur de l'opinion, soutenue par différents auteurs et notamment en France par Machebœuf (Bull. Soc. Biologique 1929), que la cholestérine sanguine est liée chimiquement aux albumines sériques.

Mais cette liaison est certainement assez faible, puisque le traitement du sérum sanguin par l'alcool permet d'extraire la totalité de la cholestérine libre et estérifiée, qu'il contient.

C'est grâce à cette propriété que le dosage pondéral de la

cholestérine par la digitonine peut, — postérieurement à l'extraction alcoolique du sérum, — être réalisé.

En effet, avec la digitonine elle fournit un composé défini qui est utilisé pour la séparation et le dosage précis de la cholestérine du sang et des tissus, que nous allons étudier dans le troisième chapitre.

DEUXIÈME CHAPITRE.

ORIGINES ET MÉTABOLISME DE LA CHOLESTÉRINE DANS L'ORGANISME.

Malgré les nombreuses études faites sur ce sujet, tant en France qu'à l'étranger, l'origine de la cholestérine dans l'organisme et le mécanisme de sa formation, sont encore loin d'être élucidés.

On s'accorde néanmoins à admettre une double origine exogène et endogène de la cholestérine de l'organisme.

A. — *Origine exogène ou alimentaire.* — La majeure partie des aliments en contiennent en plus ou moins grande quantité et la preuve évidente de cette provenance, est l'élévation de son taux dans le sang après un repas riche en cholestérine et au contraire sa diminution après le jeune.

La cholestérine est particulièrement abondante dans certains aliments comme le jaune d'œufs (20%), cervelle de veau (20%), beurre (4%), rognons, foie, riz de veau, etc..., et une ration riche en ces aliments produira une hypercholestérinémie temporaire.

Quant aux aliments végétaux, ils renferment également une stérine : la phytostérine. — Mais il ne semble pas que celle-ci puisse être absorbée par l'intestin et qu'elle participe aussi à l'hypercholestérinémie alimentaire, au moins chez l'homme.

B. — *Origine endogène.* — Les glandes endocrines, spécialement les surrénales, le corps jaune de l'ovaire et aussi la rate, ont été envisagées comme les lieux de production de la cholestérine endogène.

Mais il semble que cette origine endogène de la cholestérine doive être attribuée surtout aux capsules surrénales bien que d'après Landau et Mac-Nu elles auraient surtout le rôle d'emmagasiner la cholestérine du sang quand celle-ci se trouve en excès.

En effet, Chauffard d'abord, puis Nedzwesky et Alexandry (1928, Pflug, Archiv.), constatent que leur teneur en cholestérine varie d'une façon parallèle à celle du sang et que le sang sortant de la veine capsulaire contient plus de cholestérine que celui de l'artère.

La surrénale est d'ailleurs l'organe le plus riche en cholestérine et ses variations de volume, son hyperfonctionnement ou son hypofonctionnement sont bien en rapport avec des modifications de l'état normal ou pathologique de l'organisme.

Ainsi, comme le corps jaune, les surrénales sont très hypertrophiées pendant la gestation, ce qui coïncide avec leur hyperfonctionnement et avec une augmentation de la cholestérine du sérum ; au contraire dans certaines maladies infectieuses on remarque un hypofonctionnement correspondant à une diminution notable de la cholestérine des surrénales.

Il y a donc une relation étroite entre le fonctionnement et la production de cholestérine par les glandes surrénales d'une part, et la teneur en cholestérine du sérum d'autre part.

Le corps jaune semble avoir aussi un rôle important dans la cholestérinogénèse ; mais ce rôle est temporaire puisqu'il ne joue que pendant les phases de la vie génitale.

L'hypercholestérinémie pendant la grossesse surtout au cours des derniers mois, est en parallelisme étroit avec l'activité cholestérigénique du corps jaune.

A. GRIGAUT, dans son remarquable travail sur le Cycle de la Cholestérine (1912), tout en soutenant l'origine surrénale de cette stérine, attribue au foie, en dehors de son rôle éliminateur de la cholestérine (la faisant passer du sang à la bile) aussi le pouvoir de transformer la cholestérine en acide cholalique. — Les récents travaux sur la constitution de l'acide cholalique — travaux qui démontrent une parenté chimique entre cholestérine et acide cholalique — renforcent cette dernière conception.

Il y aurait, d'après GRIGAUT, une origine hépatique de la cholestérine biliaire qui serait due à une secrétion épithéliale des canaux biliaires ayant son siège au niveau des radicules biliaires et au voisinage de la cellule hépatique. — Il serait donc possible d'augmenter la cholestérine biliaire, par l'administration de substances exerçant une action excitatrice sur la sécrétion biliaire. (Ex. subst. albuminoïdes). Il résulte donc de toutes ces données que la cholestérine est en grande partie d'origine endogène. — On peut admettre avec Fox et Gardner qu'environ 0 gr.3 de cholestérine sont produits chez l'homme chaque jour, par ce processus endogène.

On ignore à partir de quels précurseurs cholestérine et acides biliaires sont ainsi fabriqués. — Sans doute Whipple (Journ. biol. chem. 1928), donnant à des chiens une nourriture riche en tryptophane a-t-il noté que la bile de ces animaux s'enrichissait en acides biliaires et a-t-il émis l'hypothèse que le tryptophane est leur précurseur dans l'organisme. — Nous ne suivrons pas l'auteur américaine dans ses conclusions.

On peut, en effet, aussi bien admettre que «l'effet anabolite» du tryptophane, décrit par FONTÉS et THIVOLLE (Le sang 1930), qui se manifeste sur le métabolisme général, en améliorant l'ensemble des processus de l'anabolisme, s'est exercé aussi sur la cellule hépatique et l'a incité à un travail synthétique meilleur.

Quoiqu'il en soit, le lieu principal de production de la cholestérine semble donc bien être les capsules surrénales, qui constituent un foyer permanent de cholestérinogénèse.

Nous savons aussi peu de choses précises sur le catabolisme de la cholestérine que sur le mécanisme de sa formation.

Un produit d'oxydation nucléaire de la cholestérine, l'oxycholestérine a été trouvé, notamment par Grigaut, dans le sérum et les extraits de tissus. — Pour Lifschütz l'oxycholéstérine n'existe ni dans le foie ni dans la bile.

Mais les données analytiques relatives aux produits d'oxydation ménagée de la cholestérine sont sujettes à caution, car ces oxycholestérines présentent les mêmes caractères spectroscopiques

et la même réaction colorée (de Liebermann) que la cholestérine elle-même. Elles sont donc dosées, colorimétriquement, ensembles.

D'ailleurs pour certains auteurs, tels BEUMER et BISCHOFF, l'oxycholestérine ne préexiste dans aucun tissus et est due à un «artefact» consécutif aux manipulations d'extraction dans le laboratoire.

Un produit de réduction de la cholestérine, la dihydrocholestérine, a été trouvée par SCHONHEIMER, en très petites quantités, dans les tissus, à l'exclusion de la coprostérine. — On peut admettre que cette dihydrocholestérine est produite dans l'organisme et ne provient pas de l'alimentation car, encore d'après SCHONHEIMER, ni la dihydrostérine, ni la coprostérine ingérées ne sont absorbées par l'intestin. — Il en va de même, chez l'homme, pour les phytostérines végétales.

Il est d'ailleurs possible que l'intestin des herbivores se comporte différemment, en ce qui concerne ces dernières stérines, car d'après des expériences de FRASER et GARDNER sur le lapin, les phytostérines ingérées se retrouvent dans le sang à l'état de cholestérine.

TROISIÈME CHAPITRE.

ROLES BIOLOGIQUES ET VARIATIONS DE LA CHOLESTÉRINE DANS LES ÉTATS PHYSIOLOGIQUES ET PATHOLOGIQUES.

L'hypercholestérinémie dans les maladies dites «arthritiques».

La présence de la cholestérine dans toutes les cellules comme dans presque tous les tissus et humeurs nous fait déjà soupçonner son importance dans l'organisme humain et dans l'élaboration des différents phénomènes vitaux.

Ainsi, la perméabilité cellulaire grâce à laquelle peuvent se produire les échanges est due surtout à la présence de cholestérine dans les membranes cellulaires (Overton).

La cholestérine paraît douée d'une action antitoxique générale (Lemoigne) et son rôle de défense dans certaines maladies infectieuses ou contre certaines substances toxiques est bien connu.

Elle a aussi dans certains cas une action antihémolytique qui se manifeste spécialement contre les hémolysines des botriocéphales, le venin de serpent, la digitonine, etc.. Cette action antihémolytique ou antitoxique est due probablement à une combinaison de la cholestérine avec la substance active, d'où résulterait l'annihilation de cette activité. C'est à son pouvoir antitoxique et aux luttes incessantes que l'organisme a à supporter contre les maladies et les toxines à l'aide du cholestérol, que certains auteurs attribuent les précipitations de cholestérine dans les parois des vaisseaux donnant à la vieillesse, l'athérome.

L'absorption de certaines substances par la peau se produit grâce à la présence dans l'enduit sébacé, entre autres substances, de cholestérine, d'éthers de cholestérine et d'acides gras; et tou-

te substance chimique soluble dans ces lipides pourra pénétrer dans la peau. Ceci présente un grand intérêt en thérapeutique pour la préparation des onguents et des substances médicamenteuses à introduire par la peau (friction, massage).

Rappelons que l'anesthésie dont aucun médecin ne pourra se passer est surtout une question de perméabilité cellulaire, (donc de cholestérine). L'hydrophilie de la cholestérine, quand elle se trouve en dissolution dans une graisse, a recu une application biologique très importante de la part de Mayer et Schaeffer. Ces auteurs ont en effet démontré qu'un tissus est capable de fixer d'autant plus d'eau que son coefficient lipocytique est plus élevé. Ce coefficient qu'ils ont établi est égal au rapport $\frac{\text{cholestérine}}{\text{acides gras totaux,}}$ compris dans le tissus. Dans le sang normal le coefficient lipocytique est de 0,45.

Dans certains cas pathologiques de œdèmes dits irréductibles, ou n'agit aucune thérapeutique, Achard, Ribot et Leblanc ont noté que le coefficient lipocytique du sang était très élevé (0,60 et plus).

De tels faits sont certainement en rapport avec le métabolisme de la cholestérine.

G. Fontès a retrouvé des faits analogues in vitro, sur des dissolutions de cholestérine dans l'axonge.

* *
*

Le taux de la cholestérine dans le sang et tissus varie beaucoup avec les différents états physiologiques et pathologiques de l'organisme. Ainsi le fait est bien démontré que le jeûne prolongé, l'inanition le font baisser; l'exclusion des graisses de l'alimentation ou même des albuminoïdes a souvent le même effet.

Au contraire, une alimentation riche en graisse et contenant par conséquent beaucoup de cholestérine ou des substances analogues, (comme les œufs, cervelle, foie, etc..), la font augmenter et d'après les expériences de Grigaut il résulte nettement que le taux de la cholestérinémie est d'autant plus élevé chez une espèce animale que son alimentation habituelle comporte une plus

grande quantité de graisses ou substances riches en cholestérine. Ce taux très faible chez les herbivores est beaucoup plus augmenté chez les carnivores et omnivores dont le régime alimentaire est aussi beaucoup plus riche en cholestérine.

Cette hypercholestérinémie alimentaire contrairement à celle pathologique est passagère ; à noter aussi qu'elle n'est pas fatalement obligatoire dans tous les cas et qu'il existe certainement aussi un important facteur individuel.

La cholestérine du sang est de même augmentée aux cours de la grossesse. Elle peut être élevée pendant toute la durée de la période gravidique, mais l'est surtout pendant les derniers mois et même pendant les premières semaines de «post partum».

La constatation de cette hypercholestérinémie a poussé certains auteurs à expliquer par la précipitation de la cholestérine, la lithiase fréquente au cours de la grossesse.

A l'état pathologique, la cholestérine varie fréquemment suivant la maladie et son stade d'évolution.

La plupart des grandes pyrexies sont accompagnées d'une hypercholestérinémie notable et qui serait la réaction de défense de l'organisme à des toxines déterminées.

Il en va de même dans les néphrites chroniques, dans l'ictère par rétention et assez souvent dans le diabète.

D'après les dosages de Labbé et Heitz la cholestérinémie s'accroît avec la gravité du diabète et son augmentation est parallèle ordinairement avec l'acidose et le progrès de la dénutrition.

Dans les infections (pas trop graves) l'hypercholestérinémie qui se produit pendant les convalescences, et qui fait suite très souvent à l'hypocholestérinémie de la période d'état, serait en rapport étroit avec le progrès du processus de l'imunisation qui s'installe, nous révélant ainsi le rôle antitoxique de la cholestérine.

Il y a au contraire baisse de la cholestérine du sang au cours de la tuberculose pulmonaire, des anémies, dans la pneumonie, la fièvre typhoïde et souvent dans beaucoup d'infections au début, suivies comme nous avons vu plus haut d'une hypercholestérinémie réactionnelle.

Parmi les affections hépathiques il n'y a pas généralement d'augmentation dans les cirrhoses du foie, dans les ictères simples etc. Mais il y a hypercholestérinémie presque constante dans les états lithiasiques, xanthélasmiques ; de même que dans la pathogénie de la lithiase, les calculs et la gravelle sont pour Chauffard une conséquence chimique de l'hypercholéstérinémie des hepathique.

La goutte, le rhumatisme chronique def. qui avec les affections précédentes entrent dans le groupe des maladies à diathèse arthritique qui nous intéressent au premier degré, présentent très fréquemment un excès de cholestérine notable et comme dans la lithiase ou le xanthome cet excès cholestérinique se manifeste cliniquement par des dépôts de cholestérine dans divers points de l'organisme. Ces faits importants seront étudiés dans un chapitre prochain.

QUATRIÈME CHAPITRE.

RÉACTIONS COLORÉES ET MÉTHODES COURANTES DE DOSAGE DE LA CHOLESTÉRINE

Pour être complets dans cette courte étude sur la cholestérine et avant d'aborder l'important chapitre du rôle primordial joué par la cholestérine dans certaines maladies à diathèse arthritique, nous croyons nécessaire d'insister un peu sur les moyens de laboratoire dont nous disposons actuellement au moins sur ceux les plus couramment employés, pour déceler, analyser et doser avec le plus de précision, la cholestérine dans l'organisme humain.

Réactions colorées : La cholestérine présente de nombreuses réactions colorées qui paraîssent spécifiques du groupe de Carbures et des dérivés terpéniques à noyau polycyclique ; parmi les plus caractéristiques notons :

1°) *La réaction de Salkowski :* En mélangeant une solution chloroformique de cholestérine à un égal volume d'acide sulfurique concentré on obtient à la surface de contact — en faisant couler l'acide le long des parois du verre — une coloration rouge-orangée ; si l'on mélange les deux liquides à l'aide d'une baguette de verre, le chloroforme, après séparation apparaît coloré en rouge cerise et de son côté, l'acide sulfurique présente une fluorescence verdâtre.

2° *Réaction de Liebermann :* Lorsque l'on ajoute à la solution chloroformique 1/5 de son volume d'anhydride acétique puis goutte à goutte de l'acide sulfurique concentré, on obtient une série de teintes, rouge, violet, bleu et vert ; la teinte verte persiste assez longtemps et lorsque son intensité cesse de croître, on peut

doser la cholestérine, dont la quantité est directement proportionnelle à l'intensité de la couleur. Il suffit de comparer au colorimètre la teinte obtenue avec celle donnée par une solution titrée de cholestérine dans le chloroforme (Grigaut).

3°) *Réaction de Schiff:* Dans une capsule de porcelaine, mouiller une petite pincée de cholestérol par 2 ou 3 gouttes d'acide azotique et chauffer à une douce chaleur au bain-marie en évaporant jusqu'à siccité. On obtient un résidu jaune qui passe au rouge-orangé, lorsqu'on le touche avec une goutte d'ammoniaque.

4°) Une solution alcoolique de cholestérine additionnée d'un peu d'acide sulfurique et de méthyl furfurol, prend une coloration intense rouge-groseille; cette réaction peut être obtenue de même avec les acides biliaires et avec un acide terpénique complexe (acide abietique).

Ce sont surtout ces réaction colorées citées qui présentent pour nous un certain intérêt.

Pour ce qui concerne le dosage: C'est en 1844 que Rodier et Becquerel tentèrent les premiers, le dosage de la cholestérine dans le sang. Puis, Flint en 1862, Zalkowski et surtout Soxhlet et beaucoup d'autres auteurs, indiquent tour à tour diverses méthodes de dosage de la cholestérine; malheureusement tous ces essais pêchaient par l'insuffisance et l'imprécision des résultats.

Le procédé habituel que ces auteurs employaient consistaient à épuiser directement le sérum ou les tissus à l'éther, ce qui ne rendait qu'une faible partie de cholestérine de ce sérum.

Plusieurs auteurs apportent ensuite des légères améliorations aux méthodes précédentes, surtout au procédé Soxhlet qui était très répandu alors. Ainsi Liebermann , Szekely proposent la première méthode par saponification directe des tissus. Mais ce sont les travaux de Kumagawa Suto qui nous ont apporté des méthodes nouvelles et bien plus précises, pour l'extraction complète de la cholestérine.

C'est l'emploi de l'alcool absolu à chaud et la saponification directe des tissus suivie de l'agitation éthérée en milieu acide, qui leur fournissent les meilleurs résultats de dosages.

Enfin, Windans, dont la méthode assez précise et pratique

est couramment employée aujourd'hui. — Mayer, Schaeffer, Gérard, Gimbert et Laudat ont apporté chacun des modifications et améliorations aux précédentes. — Mais le mérite d'avoir mis complètement au point à la suite des travaux admirables, une méthode pondérale et colorimétrique d'une particulière précision pour le dosage de la cholestérine dans le sérum et les tissus revient certainement à Grigaut A., dont nous parlerons plus loin.

Nous décrirons seulement sa méthode colorimétrique car la méthode pondérale exposée ci-dessus est souvent plus sensible et plus fidèle. Ainsi parmi les méthodes courantes, il faut citer en premier lieu à côté de A. Grigaut — *le macro — dosage de la cholestérine libre par la méthode pondérale de H. Windans* (Technique de R. Caminade).

Le principe est basé sur le fait qu'en faisant agir sur la cholestérine libre extraite du sérum par l'alcool, une solution de digitonine, il se produit un précipité spécifique du complexe d'addition cholestérine-digitonine suivant la formule suivante donnée par Windans :

C 27 H 46 O + C 55 H 94 O 28 = C 82 H 140 O 29.
(Cholestérine) (Digitonine (Complexe Cholestérine-Digitonine)

Cette formule montre que 386 grammes de cholestérine donnent 1.488 grammes de complexe, soit très sensiblement 4 fois plus que le poids de cholestérine mise en œuvre.

On recueille ce précipité, on le pèse et on en déduit le poids de cholestérine dans la prise d'essai du sérum.

Réactifs : 1°) Alcool à 95° ; 2°) éther absolu ; 3°) mélange eau — alcool — acétone = E. A. C. ; (acétone : 73 parties, eau : 18 parties, alcool abs. : 9 parties) ; 4°) solution de digitonine à 0,5% dans le solvant (E. A. C.).

Technique : On mesure 5 cm³ de plasma ou de sérum et on les précipite par 20 cm³ d'alcool à 95 degrés. — On filtre le précipité ainsi obtenu dans la cartouche en cellulose d'un appareil à extraction continu (par ex. : l'appareil de Kumagawa). — Mettre de côté l'alcool ainsi filtré.

Introduire environ 20 cm³ d'alcool à 95 degrés dans le bal-

lon de l'appareil à extraction, remplir la cartouche avec des billes en verre et poursuivre l'extraction pendant deux heures environ.

Réunir l'alcool de précipitation et l'alcool d'extraction, puis les concentrer dans le vide au bain-marie et les sécher en poussant le vide au maximum. — Le résidu est extrait trois fois, 5 à 10 minutes chaque fois par de l'éther absolu, le ballon étant surmonté d'un réfrigérant ascendant. L'éther est ensuite centrifugé, puis décanté dans un bécherglas et évaporé à sec par un courant d'air séchant sa surface.

On reprend le résidu par 10 cm^3 d'un mélange E. A. C. en ayant soin de bien rincer les parois du bécherglas.

On porte à l'ébullition à l'aide d'une très petite flamme, de manière à bien dissoudre le résidu.

On retire du feu et on ajoute immédiatement 3 cm^3 de la solution de digitonine (0,5%). — Le complexe apparaît bientôt. — On laisse déposer quelques minutes puis on filtre quantitativement sur un filtre préalablement séché et taré dans un pèse filtre. On s'aide dans cette opération d'un petit agitateur muni d'une bague de caoutchouc.

On rince le bécher et l'agitateur avec de l'eau bouillante qu'on fait passer sur le filtre et on lave ce dernier avec un jet d'eau bouillante.

On laisse égoutter l'entonnoir puis on remplit avec du solvant E. A. C. pour faciliter le lavage suivant à l'éther. Lorsque le filtre est de nouveau égoutté on le lave par un jet d'éther jusqu'à ce que toute coloration jaune ait disparu. On laisse égoutter une dernière fois, on met le filtre dans un pèse-filtre et l'on porte le tout à l'étuve à 100—110 degrés pendant une demi-heure. Enfin, on laisse refroidir dans un dessiccateur et l'on pèse.

Calcul : L'augmentation du poids du filtre multipliée par le coefficient 0,2431 donne le poids de la cholestérine libre renfermée dans la prise d'essai.

Ce chiffre multiplié par 200 (puisque l'on a opéré sur 5 cm^3 de plasma ou de sérum) donne en grammes et par litre le taux de la cholestérolémie (cholestérine libre).

II. — *Macro-dosage de la cholestérine totale :* Ce dosage est cal-

qué sur le dosage précédent. — On fait de façon identique la précipitation et l'extraction alcoolique. — On a ainsi la solution, la cholestérine libre et les éthers de la cholestérine. — L'opération complémentaire consiste à saponifier ces éthers.

Pour cela on ajoute aux liquides alcooliques de précipitation et d'extraction, remis dans un ballon de dimensions appropriées une ou deux pastilles de potasse, on adapte au ballon un réfrigérant à reflux et on soumet à l'ébullition pendant un temps maximum de deux heures. On retombe alors dans le cas de dosage de la cholestérine libre. La suite des opérations et les calculs sont les mêmes.

En appliquant la même réaction de Windans, on a réalisé aussi des microdosages sur des quantités de cholestérine de l'ordre de 1 mgr. (environ 1 cm^3 de sang).

Procédé colorimétrique (d'après A. Grigaut) :

Solutions et réactifs nécessaires : 1°) Une solution chloroformique exactement titrée de cholestérine contenant 0 gr. 06 de cholestérine pour 100 centimètres-cubes ; — 2°) alcool à 60° contenant 1/200e de soude ; — 3°) alcool à 70° contenant 1/100e de soude ; — 4° éther sulfurique du commerce ; — 5° chloroforme ; — 6°) anhydride acétique pur ; 7°) acide sulfurique à 66° Baumé.

Technique : Pour le sérum : Mettre dans un cholestérimètre de Grigaut 2 cm^3 de sérum, puis l'alcool à 60° sodé, jusqu'au trait de jauge, marqué 15 cm^3. — Mélanger et ajouter de l'éther jusqu'au trait de jauge marqué 30 cm^3. — Boucher et mélanger à nouveau en retournant deux fois l'appareil.

Laisser reposer, soutirer la couche aqueuse inférieure et la remplacer par 20 cm^3 environ d'eau que l'on fera couler le long des parois de l'appareil. — On abandonne au repos pendant 5 minutes ; on soutire l'eau et on procède à un second lavage dans les mêmes conditions. — Après séparation complète des eaux de lavage, l'éther est versé dans une capsule en porcelaine de 60 cm^3. On y joint les quelques centimètres cubes d'éther qui auront servi à rincer l'appareil et on évapore à siccité au bain-marie. — Il

reste dans la capsule un résidu formé de gouttelettes graisseuses que l'on reprend par 5 cm³ de chloroforme.

On dissoud d'abord ce résidu dans 2 cm³ environ de chloroforme ; on transvase dans une éprouvette graduée de 10 cm³, puis on rince soigneusement la capsule avec le reste de chloroforme employé en plusieurs fois et que l'on joindra au précédent.

On pratique alors la réaction de Liebermann en mélangeant aux 5 cm³ de la solution chloroformique, 2 cm³ d'anhydride acétique pur et 3 gouttes normales d'acide sulfurique et abandonnant au repos pendant une demi-heure.

En même temps dans un autre tube gradué qui sert d'étalon colorimétrique, on mélange de la même manière 5 cm³ de la solution chloroformique de cholestérine à 0 gr.06 pour 100, 2 cm³ d'anhydride acétique et 3 gouttes comptées au même compte-gouttes d'acide sulfurique.

Au bout d'une demi-heure la coloration verte de la réaction de Liebermann a atteint dans les deux tubes son complet développement. — On procède alors immédiatement au dosage colorimétrique.

Pour ce faire, on peut d'une manière très simple, verser 5 cm³ des deux solutions colorées dans les tubes d'un colorimètre à dilution et amener l'égalité des teintes en diluant selon les cas l'un ou l'autre des deux liquides avec un mélange dans les proportions précédentes de chloroforme, anhydride acétique et acide sulfurique.

Soit alors N le nombre de centimètres cubes marqué par la solution diluée. — Le chiffre P (poids) de la cholestérine contenue dans un litre de sérum sera donné par la solution suivante :

1°) $P. = 0{,}30 \times n$ grammes, dans le cas de dilution de la solution à doser

2°) $P. = \frac{7{,}50}{n}$ grammes, dans le cas de dilution de l'étalon.

Ce procédé, comme le procédé pondéral donne le chiffre de la cholestérine total exprimée en cholestérine libre, sans rien présumer de l'état libre ou de combinaison initiale.

Il permet de doser des quantités minimes de cholestérine

pouvant aller jusqu'à 1/100 de mililgramme. — Ainsi donc le dosage colorimétrique est pratiqué à l'aide de la réaction de Liebermann. Voici quelques nouvelles précisions sur cette réaction du cholestérol, telle que l'indique Liebermann ; elle s'obtient en dissolvant la cholestérine dans l'anhydride acétique tiède et en ajoutant à la solution refroidie quelques gouttes d'acide sulfurique concentré. — Il se forme une succession de colorations rouge, bleu bleu-vert, aboutissant finalement à une belle teinte verte. —

Les divers stades de cette réaction présentent les spectres caractéristiques étudiés par Lifschütz. —

Pendant le court moment où la solution est rouge, apparaissent deux bandes d'absorption fugaces situées à chaque extrémité du vert et avec la coloration bleue il se forme dans l'orangée une large bande qui se réduit progressivement en une raie étroite en D.

Enfin quand le liquide a pris sa teinte verte, une raie intense se manifeste dans le rouge entre B et C., elle se trouve bientôt seule et persiste très longtemps. —

L'oxycholestérine présente la réaction du cholestérol exactement avec la même succession de teintes et les mêmes caractères spectroscopiques. —

La cholestérine peut exister dans le sérum ou les tissus accompagnée de ses produits d'oxydation les oxycholestérines. Ces corps donnant exactement la même réaction de Liebermann, que la cholestérine, le dosage colorimétrique comprendra ainsi dans ses chiffres la totalité de la cholestérine y compris les oxycholestérines. — Le procédé colorimétrique ainsi compris permet facilement une approximation à 5% près. —

L'extraction complète est alors réalisée et le chiffre obtenu correspond à la totalité de la cholestérine contenue dans le sérum.

Le procédé pondéral indiqué par A. Grigaut est moins employé en clinique, quoique peut-être tout aussi précis que le précédent.

CINQUIÈME CHAPITRE.

EFFETS PATHOLOGIQUES ET CLINIQUES ATTRIBUABLES A LA CHOLESTÉRINE DANS LES MALADIES A DIATHÈSE ARTHRITIQUE. LA RÉSERVE ALCALINE DES ARTHRITIQUES.

Nous avons esquissé déjà dans les précédents chapitres, les relations étroites qui existent entre la cholestérine et les manifestations arthritiques. Nous avons aussi rappelé l'incertitude persistante dans les essais d'interprétation physio-pathogénique et étiologique de l'arthritisme.

Voyons maintenant avec plus de détails ce qu'est l'état arthritique et quels sont les effets pathologiques attribuables à la cholestérine dans cet état.

La conception de l'arthritisme date déjà de fort longtemps mais c'est aux médecins français comme Lancereaux, Basin, Bouchard, Landouzy, que revient le mérite d'avoir les premiers réunis dans le même groupe une série d'affections familiales et souvent héréditaires dues en général aux troubles de la nutrition et dont la génèse et la pathogénie semble la même.

Déjà Basin comprenait sous le nom de «artritis» une série de manifestations articulaires et cutanées avec une tendance à la production de tophus. — Pour Landouzy l'arthritisme est un état morbide qui serait l'aboutissant de diverses infections ou intoxications.

La notion clinique de l'arthritisme se précise surtout avec Bouchard. Il décrivit le caractère morbide fluxionnaire et catarrhal de cette diathèse arthritique et il remarqua la parenté qui existe entre la goutte, la lithiase, le diabète, le rhumatisme chronique, l'asthme, l'exzéma, etc.. Ces affections familiales pouvant

se succéder chez le même individu arthritique ou alterner chez des sujets d'une même famille. Après Bouchard, divers auteurs ont essayé d'interpréter de diverses manières ces manifestations arthritiques et leur source.

A citer la théorie infectieuse de Charcot, Guyot, la théorie endocrinienne de Léopold Lévi, celle de Widal sur la fonction protéopexique du foie appuyant l'ancienne hypothèse de l'hépatisme de Glenard.

Pour ne pas être trop exclusifs, il faut reconnaître d'un côté la grande importance du terrain et i'Influence de l'hérédité, du disfonctionnement des émonctoires, d'autre part l'influence considérable des troubles de la nutrition de la sédentarité et surtout des troubles de l'équilibre humoral dans le déterminisme des accidents arthritiques.

C'est ce dernier point qui présente pour nous un intérêt tout particulier et qui a été bien étudié d'abord par Chauffard et Troisier, puis par Lœper et Lemaire.

Et réellement nous savons que dans la plupart de ces maladies entrant dans la diathèse arthritique, il y a une surcharge sanguine en colloïdes, christalloïdes en cholestérine urates oxalates. Nous pouvons admettre avec Chauffard que ces substances en excès peuvent provoquer à un moment donné un état de déséquilibre humoral ; la moindre rupture de cet équilibre se traduit alors cliniquement soit par des états de choc comme dans l'anaphylaxie soit par des accès d'asthme, d'urticaire, des douleurs articulaires, goutteuses ou autres, et localement par des précipitations au niveau des tissus prédisposés, de cholestérine d'urates ou d'oxalates etc...

Ces précipitations des substances se trouvant en excès dans les humeurs se produiraient soit du fait de leur hyperconcentration qui a provoqué le déséquilibre humoral, soit à l'occasion d'irritations locales traumatisantes ou infectieuses.

L'arthritisme est donc une maladie précipitante et Lœper qui a si bien mis en évidence ce fait le considère comme «la conséquence d'une accumulation dans le sang de certaines substances minérales ou organiques dont la surproduction, et accumulation ont

amené la rétention et la précipitation. Cette tendance floculante et précipitante par déséquilibre de l'état humoral des maladies arthritiques a été expliqué d'une manière fort intéressante par Lumière dans les anaphylaxies et par Lœper dans l'arthritisme.

Nous savons que normalement l'équilibre de l'état colloïdal dans l'organisme (presque les trois quarts des substances du sérum sont à l'état colloïdal) et même de certains minéraux qui peuvent être en solution colloïdale est maintenue grâce aux différences des charges électriques, à la répulsion ou à l'attraction des granules atomiques, ou aux mouvements browniens.

Quand, pour différentes raisons, les particules se choquent l'une contre l'autre, si la force de propulsion des charges électriques change ces particules s'agglomèrent et précipitent sous forme de flocons; c'est le phénomène de la floculation de l'anaphylaxie.

D'autre part par le même changement les substances minérales ou cristalloïdes privées de leur support colloïdal, libérées de l'agglomérat colloïde, se déposent; c'est la précipitation. Ce processus de précipitation nous explique clairement la formation des concrétions et dépôts de cholestérine (pure ou avec d'autres substances) dans les tissus des arthritiques. Ces précipitations peuvent se faire sous diverses formes et dans différents points de l'organisme; dans les voies d'excrétion gravelle, calculs biliaires ou urinaires, ou bien dans la peau et tissus conjonctifs: tophu goutteux, rhumatismes chroniques avec dépôts périarticulaires, cellulite, athérome, rétinite, etc..

Aussi faudrait-il avoir un excès de cholestérine dans le sang de ces malades et devrions-nous retrouver la cholestérine précipitée dans ces différents dépôts ou concrétions.

Or, ces faits ont été amplement prouvés par de nombreux dosages du sérum et des tissus des divers arthritiques et par l'analyse chimique de ces précipitations. Pour plus de clareté examinons plusieurs de ces types de maladies à diathèse arthritique. Déjà en 1911 Chauffard disait que «toute hypercholestérinémie chronique tend à provoquer des dépôts locaux de cholestérine dont le siège varie suivant la nature de la maladie.

Ainsi dans la goutte à côté de l'hyperuricémie s'ajoute un excès presque constant de cholestérine dans le sang des goutteux et sur 13 cas de goutte étudiés par Chauffard 11 dépassaient de beaucoup le chiffre normal, dont chez 9 variait entre 2 gr. et 2 gr.95. Colombiés et Ronzaud ont trouvé des chiffres encore plus élevés, car sur 9 observations de goutteux ils ont eu partout une hypercholestérinémie dépassant 2 gr. Enfin, tout récemment Weissenbach et Françon (Nutrition 1932, T. II) au cours de leurs dosages de cholestérine dans des rhumatismes goutteux ont trouvé sur 19 analyses 17 cas dépassant le chiffre de 1 gr.70, 13 ayant plus que 2 gr. Enfin beaucoup d'autres analyses prouvent que les goutteux ont habituellement un excès de cholestérine dans le sang. Dans le tophus goutteux à côté des urates ou oxalates Minkowski, Sicard, Chauffard et Troisier, enfin Grigaut, Colombiés ont trouvé par des dosages multiples, une grande partie de cholestérine précipitée.

Dans la lithiase biliaire comme dans la lithiase rénale la cholestérine est en général très élevée dans le sérum et ici plus que partout ailleurs on sait quel rôle important la cholestérine joue dans la pathogénie.

Des dosages de Colombiés et Ronzaud sur plus que 100 cas de lithiase, il résulte que l'hypercholestérinémie est la règle dans cette affection surtout à son début. La présence d'une forte quantité de cholestérine dans les calcules biliaires est trop connue pour y insister. D'après Lœper et Verpy «il existe à n'en pas douter dans le tissus périarticulaire du rhumatisme chronique déf. un processus d'irritation caractérisé par des dépôts de cholestérine qui se combinent souvent aux dépôts carbono-phosphatiques, oxaliques ou uriques réalisant ainsi des dépôts complexes.

Le xanthome qui se range aussi parmi les manifestations arthritiques est constitué presque entièrement de cholestérine pure ; on le trouve d'autre part fréquemment chez les goutteux ou les lithiasiques.

A propos de la migraine, Trousseau disait que c'est la sœur de la goutte». En fait les analyses de Remond, Ronzard, Colombiés faites chez des migraineux, il résulte qu'il y a dans la

migraine un excès notable de cholestérine et qui est quasi constant. Par ex. sur 15 analyses faites le taux moyen a atteint 2 gr.20.

Nous avons donc vu les relations étroites qui existent entre l'excès de cholestérine dans le sang et les maladies arthritiques et enfin les effets pathologiques dans ces maladies.

Aussi avons-nous déterminé la réserve alcaline dans plusieurs de ces maladies. Elle ne paraît pas avoir une relation étroite avec l'arthritisme. Tout au plus peut-on noter une tendance à sa diminution dans le sang. On en trouvera le chiffre en même temps que certaines de nos observations.

SIXIÈME CHAPITRE.

L'INTRADERMO-RÉACTION A LA CHOLESTÉRINE DANS CERTAINES MALADIES DITES: ARTHRITIQUES.

ESSAIS ET OBSERVATIONS.

Nous avons vu précédemment que grâce à divers facteurs comme les troubles de la nutrition, l'insuffisance hépato-rénale, mais surtout grâce à un déséquilibre humoral il se produit dans l'organisme des arthritiques des précipitations sous diverses formes et dans divers points de l'économie. Il est certainement facile de reconnaître un arthritique quand la maladie est déjà à la période d'Etat et avec des signes cliniques nets; mait l'intérêt, pour nous médecins, serait de pouvoir prévenir une maladie et d'arrêter son évolution quand cela est possible. C'est en cela que réside l'importance de l'Intradermo-réaction dans les maladies à diathèse arthritique que nous avons expérimentée avec des résultats très encourageants.

L'Intradermo-réaction à la cholestérine nous permettrait ainsi de déceler un terrain arthritique à ses débuts ou bien de pouvoir attribuer à cette diathèse certaines manifestations dont l'étiologie nous paraîtra difficile à élucider.

Nous avons employé dans nos essais d'intradermo-réaction la technique indiquée par Lœper et Lemaire, avec certaines petites modifications. Nous avons essayé dans plusieurs cas des variations soit de la dose, soit de la région à injecter. Nous avons employé une solution huileuse et stérilisée de cholestérine à 3% ou 5%. Lemaire et J. Decour ont employé dans leurs recherches aussi une suspension colloïdale de cholestérine qui paraît plus facile à manier, mais dont la préparation est assez compliquée. La solution

huileuse de cholestérine simple ne présente d'ailleurs pas d'inconvénients sinon parfois un léger précipité cristalin qu'elle dépose au froid. Il suffit donc de la faire tiéder avant l'emploi, surtout en hiver pour redissoudre se précipiter et la rendre limpide et stable.

Technique (d'après Lemaire) : Quel que soit le produit employé, la technique est la même. Il suffit de se munir d'une seringue de deux centimètres cubes et d'aiguilles fines à biseau court. (Nous nous sommes servi pour plus de précision d'une séringue de Barthelémy que nous recommandons spécialement dans ces essais). Signalons en passant que lorsqu'on utilise l'huile cholestérinée il est préférable de faire tiéder l'aiguille préalablement, afin de rendre l'injection «moins dure».

Après désinfection de la peau de la face antéro-externe de l'avant-bras, on injecte ,strictement dans le derme, en poussant l'aiguille presque tangentiellement à la peau, 2 à 3 dixièmes de centimètres cubes, du produit cholestériné, jusqu'à obtenir une papule blanche, surélevée, de la grosseur d'une lentille. L'injection est absolument indolore. Nous insistons sur le fait qu'elle doit être intra-dermique, car lorsqu'elle est poussée dans le tissu cellulaire sous-cutanée, elle n'est suivie d'aucun effet. Lorsqu'on utilise l'huile cholestérinée il ne se produit habituellement dans les heures qui suivent l'injection, aucune modification locale, l'aspect de peau d'orange qui indique la réussite de l'injection, s'appaisse et le lendemain, il ne persiste que la trace de la piqûre sous forme d'un point rouge. Parfois cependant on note une réaction érythémateuse, sans gonflement qui ne dépasse pas l'étendue d'une pièce de 50 centimes et qui va disparaître en 36 ou 40 heures.

Quand l'intradermo-réaction est négative, il n'existe donc durant les deux jours qui suivent l'injection qu'une simple trace traumatique ou qu'une légère rougeur vite effacée.

Quand elle est positive, on ne pourra généralement la lire qu'au delà du 3ème jour, dans les cas les plus typiques, la réaction est de type papulo-érythémateux : le point d'injection est entouré d'une induration nodulaire nette, sensible au toucher, rouge ;

la rougeur dépasse la zone d'induration, sur l'étendue d'une pièce de deux francs ; elle s'efface un moment à la pression ; la palpation de la région est peu douloureuse ; il est des cas moins nets où n'existe que l'induration. La friction légère de la peau fait apparaître électivement au-dessus du nodule une rougeur tempopaire. La durée de la réaction est en moyenne de 3 à 4 jours ; elle disparaît habituellement sans laisser de traces.

Lemaire cite pourtant deux cas où la réaction a été considérable et très précoce dans l'un des cas (déjà dans les quelques minutes qui suivirent l'injection) et, enfin, dans les deux cas elle était particulièrement durables, car dans le 1er la durée fut presque d'un mois et dans le 2ème de deux semaines. Dans le premier cas il s'agissait d'un rhumatisme chronique déformant et où la réaction papulo-érythémateuse atteignit presque la grandeur anormale d'une pièce de 5 frs.

A propos de ce cas de rhumatisme chronique déformant nous avons eu aussi l'occasion de faire l'intradermo-réaction à la dose de 0 cm^3, 4 dans deux cas identiques et nous avons été aussi frappés par l'intensité et la précocité de la réaction. Dans l'un de ces cas la durée de la réaction a été d'une quinzaine de jours.

Dans nos expériences personnelles sur l'étude de l'intradermo-réaction nous avons suivi la marche suivante :

La solution dont nous nous sommes servi pour les injections intradermiques a été toujours, l'huile cholestérinée stérilisée. — Nous avons aussi essayé certaines modifications à la technique de Lemaire dans plusieurs cas, soit en changeant le lieu d'injections, soit variant la concentration ou les doses à injecter, enfin nous nous sommes toujours servi dans nos essais de la seringue spéciale de Barthelémy.

Par exemple dans quelques cas de goutte et de rhumatisme chronique avec fortes arthrites et tuméfaction périarticulaire nous avons cru intéressant d'injecter aussi en même temps dans le derme périarticulaire quelques dixièmes de cm^3 de solution de cholestérine. — Comparativement avec l'intradermo faite à la partie antéro-externe de l'avant-bas, il nous a semblé que la réaction a été dans quelques cas plus nette et un peu plus forte.

Dans une première série de malades nous avons employé la solution d'huile cholestérine à 3% à la dose variante entre 2 et 5 dixième de cm³. Nous avons choisi d'un côté, des cas typiques et bien diagnostiqués, cliniquement de ces «maladies précipitantes» ou non mais entrant toutes dans le cadre de la diathèse arthritique. Ainsi nous avons fait ces intradermo-réactions dans des cas de goutte de lithiase de rhumatisme chronique déformant, d'asthmes, d'obésités, etc..

D'autre part nous avons pris au hasard plusieurs malades de la salle présentant diverses affections banales ne touchant ni par leur maladie, ni par les antécédents personnels, collatéraux ou héréditeurs, l'arthritisme. — Ceux-là nous ont servi comme malades témoins pour vérifier la négativité de la réaction. Parmi eux se trouvaient des cas de dyspepsies gastriques banales, d'ulcères de l'estomac — de bronchites, de rhumatisme articulaire aigu simple — enfin des hyperchlorhydriques, des pyélitiques et autres.

Disons quelques mots à propos d'un cas qui présente une importance particulière. Un malade d'une trentaine d'années assez bien constitué s'est fait hospitaliser pour des troubles digestifs qui semblaient banaux. Il se plaignait en outre d'avoir parfois du prurit surtout la nuit et des insomnies rébelles. Ceci, disait-il, surtout après l'ingestion de poisson. L'intradermo-réaction a été positive. Un peu contrariés nous avons poussé l'interrogatoire plus à fond sur ses antécédents collatéraux et familiaux et nous avons pu constater qu'une de ses sœurs était goutteuse depuis des années. Nous avons donc pu dépister ainsi par hasard un terrain arthritique, car son affection avait bien l'air d'une anaphylaxie alimentaire — et nous avons déjà étudié la parenté proche de ces affections. —

Pour revenir à nos malades nous pouvons dire que dans l'ensemble les résultats sont bien encourageants — car parmis les malades du 1er groupe à manifestations arthritiques nos résultats sont: sur trois gouttes l'intradermo-réaction a été nettement positive dans tous les trois cas. La réaction a duré pendant 6 jours dans un de ces cas.

La réaction fut de même fortement positive et prolongée dans deux cas de rhumatisme chronique déformant dont nous avons déjà parlé plus haut. Ces malades paraîssent particulièrement sensibles à la cholestérine.

Enfin dans quelques lithiases confirmées par la radiographie, dans un cas d'obésité — une asthme avec bronchite et artérioscléróse et deux hépatiques chroniques nous avons eu de même des résultats positifs. — A signaler pourtant une réaction négative chez un diabétique et une autre plutôt négative chez une lithiasique, diagnostiqué cliniquement, mais sans calculs visibles radiologiquement.

Parmi les malades du second groupe souffrant d'affections diverses et non-arthritiques l'intradermo-réaction était généralement négative.

Nous avons essayé de même de varier la concentration de la cholestérine et d'augmenter la dose. Les réactions sembleraient plus nettes dans certains cas.

Nos résultats sont comparables à ceux de Lemaire et M. Binet et nous pouvons conclure avec Lemaire qu'à condition de ne tenir compte que des réactions nettement positives, nous voyons que l'intradermo-réaction à la cholestérine n'est pratiquement positive que dans les différents types de maladies précipitantes.

OBSERVATIONS.

Pour finir, nous donnons quelques observations choisies parmi les plus caractéristiques:

OBSERVATION I.

Mme Gunt.... Louise, âgée de 64 ans, est hospitalisée à l'Hôpital Civil — section des maladies chroniques depuis environ deux ans pour une goutte ancienne et probablement compliquée par la suite d'un diabète sucré.

Le début qui remonte d'après ses dires, à l'âge de 56 ans, a été caractérisé par de fortes douleurs des jambes et articulaires.

Elle présentait des tuméfactions des phalanges et en outre une hyperhémie avec gonflement des articulations du coup du pied et du poignet.

Se plaint de crises douloureuses surtout nocturnes se manifestant spécialement au niveau des doigts du pied gauche et des métatarsiens.

Vers la fin de l'année 1932, il est apparu un processus gangreneux évolutif contre lequel on a pratiqué l'amputation de la jambe et de la partie inférieure de la cuisse droite en Mars 1933.

A l'heure actuelle elle souffre encore de ses crises goutteuses; certaines de ses phalanges et son genou gauche sont fortement tuméfiés — au niveau de ce même genou on sent quelques petites masses arrondies et dures.

Signalons enfin un début de gangrène à son pied gauche.

Ses urines sont claires et abondantes; leur analyse nous montre une quantité assez appréciable de sucre — réaction acide, poids spécifique 1.015. Examen microscopique = hémocytes et cristaux de phosphate. Réserve alcaline = 48. Nous avons pratiqué en Juillet 1933 l'intradermo-réaction à l'huile cholestérinée à 5% à la dose de 0,cm³ 3 — à la partie antéro-ext. de l'avant-bras.

Dans les heures suivant l'injection et pendant le 11ème jour, rien de particulier sinon une légère rougeur au niveau de l'entrée de l'aiguille. Le IIIème jour réaction nettement positive: Induration papulo-érythémateuse circonscrite et bien délimitée de la grandeur d'une pièce d'un franc. La réaction disparaissant complètement après 5 jours.

OBSERVATION II.

Mme Bar.... Marie, âgée de 50 ans est admise dans le même service de l'Hôpital Civil pour un rhumatisme chronique déformant typique. Début déjà à l'âge de 17 ans par des douleurs arthralgiques généralisées mais plus tenaces aux genoux et aux coudes.

C'est après plusieurs années que les déformations des doigts ont commencé; la main gauche d'abord, puis la droite et progressivement les orteils des deux pieds ont subi le même processus.

Actuellement ses poignets sont tuméfiés et déviés en dehors.

Ses orteils sont fortement déformés et atrophiés et ses mains déviées en «coup de vent».

Notre malade marche avec difficulté et l'impotence fonctionnelle de ses membres est presque complète.

Dans ses antécédents collatéraux et héréditaires rien de particulier. De même rien à signaler de point de vue de son examen clinique sinon un peu de bronchite.

Analyse des urines: limpides et à réaction acide.

Poids spécifique 1.008: Pas d'albumine ni de sucre.

ni pigments biliaires — examen microscopique = Présence de Colli et cellules vésicales.

Réserve alcaline: 46.

Intradermo-réaction à l'huile cholestérinée à 5 % dose = 0, cm^3 3. Le IIème jour une rougeur diffuse et très légère — tuméfaction à l'endroit de l'injection.

Le IIIème jour réaction fortement positive.

Induraion nette et bien délimitée. Hyperhémie persistante. —

Tuméfaction de la région environnante. Papule de la grandeur d'une pièce de 2.— Frs. la réaction a persisté pendant une dizaine de jours mais étant toujours indolore et ne gênant nullement la malade.

OBSERVATION III.

Mr Jun.... Georges, âgé de 74 ans, hospitalisé déjà à plusieurs reprises pour des affections diverses, revient à la clinique il y a quelques mois. Ancien diabétique il souffre encore d'une myocardite et d'artériosclérose.

Dans ses antécédents il y a à noter une pleurésie dans le jeune âge puis la fièvre typhoïde, et enfin en 1903 une crise de rhumatisme articulaire aigu. Maintenant il se plaint de palpitations, dyspnée, vertiges, de troubles de la vue et des fréquentes crises asthmatiformes avec éssoufflement et angoisse intense.

Son diabète remonte à l'âge de 68 ans.

Sa glycémie bien au-dessus de la normale lors de son arrivée, se maintient encore à 1,6 gr. actuellement malgré le traitement insulinique. L'examen clinique confirme le diagnostique de myocardite et artériosclérose assez avancée. — Il a en outre un gros foie et souvent de l'urticaire.

Examen des urines: Urines troubles — réaction acide.

Poids spécifique 1.024. — Présence de sucre.

Résultat microscopique présence de Colli et hémocytes.

Réserve alcaline: 55. Pas d'acétone, ni de pigments

biliaires. Diazo-réaction négative.

Intradermo-réaction à la cholestérine à 3 % = 0, cm^3 4.

IIIème jour: très nette induration de la grandeur d'une pièce d'un Fr. rouge et bien délimitée.

Disparaît complètement le lendemain.

OBSERVATION IV.

Mr Ben.... Alphonse, âgé de 29 ans vient à la clinique médicale A. pour des troubles gastriques qui n'ont rien de particulier. Il se plaint de douleurs après les repas, de renvois acides et parfois de vomissements. Par le tubage on constate une hyperchlorhydrie et l'examen bien poussé montre qu'il s'agit d'une dyspepsie hyperchlorhydrique banale. Dans ses antécédents héréditaires collatéraux ou personnels aucun indice de maladie diathésique.

Les urines sont normales le sang de même.

Le mois de Juillet 1933 nous lui faisons l'intradermo-réaction en suivant la même technique et employant la même dose, (0, cm^3 4) qu'aux malades précédents.

IIème jour rien de spécial. IIIème et jours suivants: aucune réaction, pas d'induration ni tuméfaction locale donc réaction négative.

Nous avons eu ainsi le même résulat négatif chez plusieurs malades souffrant d'affections diverses comme pleurésies, bronchites simples, néphrites, tabès, etc., qui n'avaient aucun rapport avec le diathèse arthritique — le résultat a été toujours négatif. Nous croyons inutile de donner encore leurs observations détaillées.

OBSERVATION V.

Mme Fec.... Elise, âgée de 63 ans est malade et obligée de garder le lit déjà depuis plusieurs années, dans le service des maladies chroniques de l'Hôpital Civil. Sa maladie a commencé par de la fatigue et de la faiblesse très marquée. Puis apparurent des douleurs musculaires et arthralgiques.

Ses orteils étaient les plus affectés et actuellement ils sont fortement déformés et certains tuméfiés en même temps.

Elle se plaint de crises lancinantes surtout nocturnes commençant par le gros orteil et s'irradiant vers la jambe et le genou. L'examen clinique complet et ses antécédents personnels nous font porter le diagnostique de goutte. Elle présente en outre du Xanthome très net aux parties internes des yeux. Ses genoux sont très tuméfiés et un peu déviés en varus. Son foie est aussi hypertrophié et un peu douloureux.

Urines: sans particularités.

Réserve alcaline: 55,5.

L'intradermo-réaction d'une solution cholestérinée à 5% à la dose de 0 cm^3 3 apparaît très positive vers le 3ème jour.

Papule érythémateuse de la grandeur d'une pièce de 50 centimes indurée et circonscrite. — Aspect tophique.

Le 4ème jour l'induration persiste encore pour disparaître progressivement les jours suivants.

CONCLUSIONS.

1) La Cholestérine semble jouer un rôle de premier ordre dans les maladies dites «arthritiques». Un des symptômes habituels de ces maladies est l'hypercholestérinémie et l'hypercholestérolie de certains tissus et humeurs, ainsi qu'il a été démontré antérieurement à nous.
2) L'excès de cholestérine dans ces organismes à terrain arhritique augmente sa tendance à la précipitation dans les tissus et les humeurs.
3) Ces précipitations de cholestérine se produisent habituellement sous forme de concrétions = tophus gouteux, calculs et Xanthomes, etc. L'analyse démontre en effet la présence presque constante de cholestérine dans ces formations.
4) La Réserve alcaline que nous avons étudiée dans certains cas ne montre pas un rapport étroit avec les manifestations arhritiques.On note néanmoins plutôt une tendance à sa diminution au dessous de la normale.
5) L'Introduction expérimentale d'une petite quantité de cholestérine dans le derme d'un organisme sain ou malade mais ne présentant ni le terrain ni aucune autre manifestation arthritique, n'est suivie le plus souvent d'aucune réaction cutanée caractéristique.
6) Au contraire, la même injection intradermique de cholestérine chez un sujet présentant des manifestations arthritiques sous divers formes (Tophus goutteux, calculs, Xanthomes, etc.) est suivie d'une réaction nette et caractéristique.
7) Cette réaction, à la suite d'une injection intradermique de 0 cm^3 3 — 0 cm^3 5 d'une solution huileuse

de cholestérine, préalablement stérilisée, apparaît généralement le troisième jour et se caractérise par une induration nette, circonscrite roulant souvent sous le doigt, de la grosseur d'un petit pois à une pièce de 2 Frs. ressemblant parfois à un vrai Tophus artificiel.

8) L'Intérêt que présente l'intradermo-réaction que nous avons étudiée et expérimentée est: de permettre le dépistage du terrain arthritique chez un sujet en apparence bien portant, ou bien pouvoir attribuer à l'arthritisme certaines manifestations à étiologie obscure.

Vu:
Le Président de thèse:
G. FONTES.

Vu:
Le Doyen:
P. MERKLEN.

Vu et permis d'imprimer

Strasbourg, le 31 Octobre 1933

Le Recteur
Président du Conseil de l'Université
J. DRESCH.

BIBLIOGRAPHIE.

AVERSENQ, MAURIN et SERMET. — Variations de la cholestérinémie dans le sang. Soc. Méd. Chirurg. et Pharm. de Toulouse, 1927.

ARTONI C. — Contribution à l'étude du métabolisme de la cholestérine. Arch. intern. de physiol. Déc., 1922.

ANDEBERT et GILLES. — Rapport de la lithiase biliaire avec la grossesse et l'accouchement. (Congrès de gynéc. et obst. Toulouse, 1910.

ALEXANDRY. — Pflüg. Arch., 1928, p. 219/619.

BLECHMANN et BOHN. — Hépato-arthritisme infantile. Nutrition T. II, 1932.

BISCHOFF et BEUMER. — Klin. Wschr., 1929, II, 1351.

BISCONS et ROUZAUD. — De quelques modifications du sérum au cours des affections hépatiques. (Rev. de Méd., 1922).

BRISSEMORET. — Sur l'action physiologique de la cholestérine. Soc. de biol. Mai, 1916.

BRISSEMORET. — Sur la cholestérine. (Soc. de biol., 1921).

COLOMBIES H. — Recherches expérimentales et cliniques sur la cholestérine et son métabolisme. (Th. Toulouse, 1924).

CHAUFFARD et WOLF. — Structure et évolution du tophus goutteux. (Presse Méd., 1923), N° 97.

CHAUFFARD. — La lithiase biliaire. Paris, Masson, 1922.

— Pathogénie de la lithiase biliaire. Rôle de l'hypercholestérinémie. (Presse Méd., 1913).

CHAUFFARD et TROISIER. — Goutte et cholestérine (1921).

CHAUFFARD, GUY LAROCHE et GRIGAUT. — De la teneur en cholestérine des capsules surrénales dans diff. états path. (Soc. de biol., 1912).

CHAUFFARD, GUY LAROCHE et GRIGAUT. — Le taux de la cholestérinémie chez les hépatiques. (Soc. de biol., 1911).

CHAUFFARD, GUY LAROCHE et GRIGAUT. — Evolution de la cholestérinémie au cours des infections aiguës. (Sem. méd. Déc., 1911).

DERIEN E. et FONTES. — Chapitre «cholestérol du sang». (Chimie biol. méd., 1931).

DECOURT J. — Floculo-réaction de la cholestérine colloïdale. C. R. Soc. de biol., 1928.

DEZANI. — Sur la génèse de la cholestérine. (Arch. Ital., 1914).

DROUOT. — Le syndrome humoral de la lithiase rénale. Th. Toulouse, 1922.

DUPONT R. — Xanthélasma et cholestérinémie. Th. Bordeaux, 1916.

FONTES et THIVOLLE. — Le sang, 1930, p. 219/619.

FOX et GARDNER. — Proc. Roy Soc. London, 1925, p. 98/76.

FASIANI. — Sur la cholestérine dans les calcules biliaires. (Arch. Ital. de biol. Déc., 1918).

FRANÇON F. — Etude sur l'acide urique du sang dans la goutte tophacée et le rhumatisme chronique. «Le sang» (1931).

GASTINEL et JACOB. — A propos de la cholestérine et des états cholestérinémiques. (Bull. Méd., 1921).

GERAUD. — Cholestérine et lithiase biliaire. (Rev. de Méd. 1913.

GOSSET. — Recherches sur la formation des calcules dans la vésicule biliaire. (Soc. de Chirurg. Paris, 1921).

GRIGAUT A. — Cholestérine et cholestérinémie. (Biol. méd., 1913).

GRIGAUT A. — Méhode de dosage de la cholestérine dans le sérum et dans les tissus. (Soc. de biol., 1913).

GRIGAUT A. — Le cycle de la cholestérinémie. (Th. Paris, 1913).

GUY LAROCHE et GRIGAUT. — Sur l'origine de la cholestérine. (Soc. de biol., 1911).

GRIGAUT, LAROCHE, CHAUFFARD. — La cholestérine à l'état normal et pathologique. (Ann. de Méd., 1920 et 1922).

GRIGAUT et L'HUILLIER. — Taux comparé de la cholestérine dans le sang normal et path. (Soc. biol., 1912).

HARTMANN. — Cholestérinémie et lithiase biliaire. (Jour. des Praticiens (Janv., 1924).

ISCOVESCO. — Les lipides (Presse Méd., Août, 1922).

KLEIN. — Über die Resorption von Cholesterin. (Bioch. Zeits., 1910).

LOEPER et DEBRAY. — L'arthritisme: maladie précipitante. (Congrès de L'arth., 1927, Rev. Méd. de l'Est).

LOEPER et G. VERPY. — Les dépôts de cholestérine dans certains arthropathies. (Bull. et Mém. de la Soc. Méd. des Hôpitaux, 1919).

LOEPER, LEMAIRE et TONNET. — La résorption de la cholestérine colloïdale. (C. R. Soc. de biol. Janv. 1928).

LOEPER et LEMAIRE. — Evolution biologique de l'intradermo-réaction cholestérinée. (C. R. Soc. de biol., 1928).

LIFSCHUTZ. — Studien über den Ursprung und die Bildung des Cholesterins. (Zeits. f. physiol. Chemie, 1908).

LIFSCHUTZ. — Archiv Pharmazeutik, 1930, p. 286.

— Dosage de la cholestérine. (Bioch. Zeits, Août, 1923).

LAROCHE G. — Capsules surrénales et cholestérine. Rev. Franç, d'endocr. Juillet, 1923).

LEMAIRE et LOEPER. — L'évolution biologique de la dermo-réaction à la cholestérine. (C. R. de la Soc. de Biol., Mai, 1928).

LEMAIRE A. et LOEPER. — L'intradermo-réaction cholestérinée dans les maladies précipitantes. (Bull. et Mém. Soc. Méd. des Hôpitaux, 1928).

LOEPER, TONNET et LEMAIRE. — La résorption dans les tissus de la cholestérine. (C. R. de la Soc. de biol. Janv., 1928).

LERI et LONJUMEAU. — Arthritisme et Rhumatisme chronique.

LOEPER. — Les maladies précipitantes et les concrétions. (Progrès Méd., 1921).

LABBE M. et G. VITRY. — Article — arthritisme — dans le Pr. de Path. Méd. B. L. S.

MAURIAC P. et DEFAYE. — Remarques sur les réactions et les dosages de la cholestérine. (Soc. de biol., 1912).

MAYER et SCHAEFFER. — Recherches sur la teneur des tissus en lipoïdes. (Journ. de physiol. et Path. Gén., 1913).

MARIE A. C. — Recherches sur la cholestérine. (Ann. de l'Institut Pasteur. Nov., 1923).

MACHEBOEUF. — Bull. Soc. Chim. biol., 1929, II, p. 268.

PAILLARD H. — Conception physio-pathologique des états arthritiques. (Rev. Méd. de l'Est. Juin, 1927).

PAILLARD H. — Lithiase biliaire et lithopéxies associés. Nutrition, 1932.

PORAK R. et QUINQUAUD. — Teneur du sang veineux surrénal en cholestérine dans diverses conditions expérim. (C. R. Soc, biol,, 1914),

PARTURIER G. — De certains phénomènes endocriniens dans le cycle de la cholestérine. (Presse méd. Févr., 1925).

PREVEL. — La cholestérinémie au point de vue médical. (Vie médicale. Mai, 1924).

RONZARD et CABANAIS. — Contribution à l'étude de la cholestérine physiologique. Influence de l'alimentation. (Soc. biol., 1913).

REMOND, COLOMBIES et TREGAUT. — Recherches sur le métabolisme de la cholestérine. (C. R. Soc. de biol. Mai, 1924).

ROSENTHAL. — Arch. expérim. path., 1927, p. 122/159.

SCHÖNHEIMER. — Zeits. physiol. chem., 1925, p. 185/119.

SCHREIBER et LENARD. — Sur les propriétés empêchantes de la cholestérine et de l'oxycholestérine sur l'hémolise. (Biosch. Zeits., 1913).

TROISIER et GRIGAUT. — L'Hypercholestérinémie d'origine surrénale. (XIII[e] Congrès Français de Méd. Paris, 1912).

WATRIN. — L'Hypercholestérinémie de la grossesse. (Soc. Belge de biol. (C. R. S. B. Juin, 1921).

WINDAUS. — Über Cholesterin. (Zeits. physiol. Chemie, 1910).

WOLF M. — Le tophus goutteux. (Journ. Méd. Franç. Juin, 1924).

WHIPPLE. — Journ. biol. chem., 1928, p. 80/659.

WEISSENBACH et FRANÇON. — Essai critique sur le syndrome humoral du rhumatisme goutteux. «Nutrition». Tome II, 1932.

WEIL M. P. et GUILLAUMIN. — Le mécanisme physiopathologique de la goutte. (Presse médic. Mars, 1928).

Imprimerie des Editions Argentoratum Strasbourg